

OBEZITATEA ȘI COMPLICAȚIILE SALE METABOLICE LA COPII: ROLUL ADIPOKINELOR

Cojocari Svetlana – cercetător științific

Laboratorul științific de Cardiologie Pediatrică al Institutului de Cardiologie

e-mail:svetlanacojocari@rambler.ru

Rezumat

Obezitatea infantilă constituie o epidemie la nivel global și este asociată cu un risc crescut de boli cronice cum ar fi: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și alte tulburări metabolice. Identificarea biomarkerilor care cuantifică activitatea metabolică a țesutului adipos - a adipokinelor (leptina, adiponectina), constituie calea cea mai bună de a defini obezitatea, în special, cea abdominală, relevantă pentru riscul cardiovascular. **Scopul studiului:** determinarea relației între nivelurile leptinei și adiponectinei plasmatice cu componentele sindromului metabolic la copiii obezi și evaluarea importanței acestor hormoni ca biomarkeri de diagnostic precoce. **Material și metode:** studiul s-a realizat pe perioada anilor 2010-2014 și a inclus 240 de copii cu vârste între 10-18 ani, care au fost clasificați în funcție de statutul lor de greutate și valorile tensiunii arteriale. S-au apreciat parametrii metabolismului lipidic (colesterol total, HDL și LDL

colesterol, trigliceride), glucidic (glicemia a jeun, insulina serică, calculat indexul HOMA-IR). Leptina și adiponectina serică s-au testat prin metoda ELISA cu utilizarea reactivelor DRG (SUA). **Rezultate:** cele mai scăzute nivele serice ale adiponectinei ($5,86 \pm 0,13$ ng/ml) și majorate ale leptinei ($15,49 \pm 0,71$ ng/ml) s-au găsit preponderent la copiii care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi, urmați de copii normotensivi dar supraponderali sau obezi (adiponectina $7,19 \pm 0,19$ ng/ml; leptina $11,16 \pm 0,52$ ng/ml) vizavi de copiii normotensivi, normoponderali (adiponectina $10,60 \pm 0,35$ ng/ml; leptina $8,10 \pm 0,25$ ng/ml) de vârstă comparabilă, sex și stadiul de pubertate. Adiponectina s-a corelat negativ cu leptina ($r = -0,58$, $p < 0,001$), colesterolul total ($r = -0,40$, $p < 0,001$), LDL colesterol ($r = -0,53$, $p < 0,001$), trigliceride ($r = -0,46$, $p < 0,001$), IMC ($r = -0,63$, $p < 0,001$), CA ($r = -0,62$, $p < 0,001$), TAS ($r = -0,48$, $p < 0,001$), TAD ($r = -0,36$, $p < 0,001$) și pozitiv cu HDL colesterol ($r = 0,58$, $p < 0,001$). Leptina s-a corelat negativ cu HDL colesterol ($r = -0,47$, $p < 0,001$) și pozitiv cu IMC ($r = 0,67$, $p < 0,001$), CA ($r = 0,74$, $p < 0,001$), LDL colesterol ($r = 0,56$, $p < 0,001$), trigliceride ($r = 0,47$, $p < 0,001$), TAS ($r = 0,48$, $p < 0,001$) și TAD ($r = 0,37$, $p < 0,001$). Lotul copiilor hipertensivi supraponderali sau obezi au înregistrat cele mai importante modificări metabolice (colesterol total $5,04 \pm 0,07$ mmol/l, HDL colesterol $1,30 \pm 0,03$ mmol/l, LDL colesterol $2,72 \pm 0,07$ mmol/l, trigliceride $1,69 \pm 0,07$ mmol/l, insulină serică $24,14 \pm 1,42$ μ U/mL, HOMA IR $5,06 \pm 0,32$) urmat de lotul copiilor normotensivi, supraponderali sau obezi (colesterol total $4,73 \pm 0,07$ mmol/l, HDL colesterol $1,46 \pm 0,03$ mmol/l, LDL colesterol $2,36 \pm 0,08$ mmol/l, trigliceride $1,44 \pm 0,06$ mmol/l, insulină serică $15,14 \pm 0,80$ μ U/mL, HOMA IR $3,18 \pm 0,19$), comparativ cu lotul martor (colesterol total $4,48 \pm 0,06$ mmol/l, HDL colesterol $1,82 \pm 0,02$ mmol/l, LDL colesterol $1,75 \pm 0,05$ mmol/l, trigliceride $0,97 \pm 0,04$ mmol/l, insulină serică $10,92 \pm 0,69$ μ U/mL, HOMA IR $1,90 \pm 0,13$). Sindromul metabolic conform criteriilor IDF, 2007 s-a diagnosticat la 40 de copii (16,7%). Valoarea medie a insulinei serice la copiii cu sindrom metabolic a fost $31,84 \pm 2,54$ μ U/mL ($p < 0,001$), HOMA IR $6,99 \pm 0,59$ ($p < 0,001$), a leptinei - $20,35 \pm 1,08$ ng/ml ($p < 0,001$) și adiponectinei - $5,20 \pm 0,16$ ng/ml ($p < 0,001$). **Concluzie:** nivelele serice diminuate ale adiponectinei și majorate ale leptinei s-au asociat cu sindromul metabolic în ansamblu cât și cu fiecare dintre componentele sale, ceea ce nu exclude rolul acestor adipokine ca biomarkeri de diagnostic precoce a dereglărilor metabolice.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, obezitate, sindrom metabolic, biomarkeri, leptina, adiponectina

Summary. Obesity and its metabolic complications in children: the role of adipokines

Children's obesity is an epidemic on the global level and it is associated with the increasing risk of chronic diseases such as arterial hypertension, diabetes and other metabolic disorders. Identification of the biomarkers that quantify the metabolic activity of the adipose tissue that is adipokines (leptin, adiponectin) is the best way to define the obesity, especially the abdominal obesity relevant to the cardiovascular risk. **The objective** of the investigation was to determine the relation between the level of plasma leptin and adiponectin with the components of the metabolic syndrome in obese children and to evaluate the importance of these hormones as biomarkers in early diagnosis. **Materials and methods:** The research was made in the period of 2010-2014 in the group of selected children (240), age 10-18 that were classified according to their weight status and arterial hypertension values. There were appreciated parameters of the lipid metabolism (total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides), glucidic metabolism (glucose a jeun, serum insulin, HOMA-IR index). Serum leptin and adiponectin were tested through ELISA method using reagents DRG (USA). **Results:** The most reduced serum levels of adiponectin ($5,86 \pm 0,13$ ng/ml) and increased ones of leptin ($15,49 \pm 0,71$ ng/ml) were revealed at children suffered from both arterial hypertension and overweight or obesity. They were followed by the children with the normal tension but suffering from obesity or overweight (adiponectin $7,19 \pm 0,19$ ng/ml; leptin $11,16 \pm 0,52$ ng/ml) in comparison with the children with tension and weight within the norm (adiponectin $10,60 \pm 0,35$ ng/ml, leptin $8,10 \pm 0,25$ ng/ml) of comparable age, sex and pubertal stage. Negative correlations, statistically significant, were obtained between adiponectin and leptin ($r = -0,58$, $p < 0,001$), adiponectin and total cholesterol ($r = -0,40$, $p < 0,001$), adiponectin and LDL cholesterol ($r = -0,53$, $p < 0,001$), adiponectin and triglycerides ($r = -0,46$, $p < 0,001$), adiponectin and IMC ($r = -0,63$, $p < 0,001$), adiponectin and abdominal circumference ($r = -0,62$, $p < 0,001$), adiponectin and systolic blood pressure ($r = -0,48$, $p < 0,001$), adiponectin and diastolic blood pressure ($r = -0,36$, $p < 0,001$). A positive correlation, also statistically significant, was obtained between leptin and IMC ($r = 0,67$, $p < 0,001$), leptin and abdominal circumference ($r = 0,74$, $p < 0,001$), leptin and LDL cholesterol ($r = 0,56$, $p < 0,001$), leptin and triglycerides ($r = 0,47$, $p < 0,001$), leptin and systolic blood pressure ($r = 0,48$, $p < 0,001$), leptin and diastolic blood pressure ($r = 0,37$, $p < 0,001$) and negative correlation was obtained between leptin and HDL cholesterol ($r = -0,47$, $p < 0,001$). The group of children with hypertension overweight and obesity also recorded the most important metabolic changes (total cholesterol $5,04 \pm 0,07$ mmol/l, HDL cholesterol $1,30 \pm 0,03$ mmol/l, LDL cholesterol $2,72 \pm 0,07$ mmol/l, triglycerides $1,69 \pm 0,07$ mmol/l, serum insulin $24,14 \pm 1,42$ μ U/mL, HOMA IR $5,06 \pm 0,32$) they were followed by the group with normal tension but with overweight or obesity (total cholesterol $4,73 \pm 0,07$ mmol/l, HDL cholesterol $1,46 \pm 0,03$ mmol/l, LDL cholesterol $2,36 \pm 0,08$ mmol/l, triglycerides $1,44 \pm 0,06$ mmol/l, serum insulin $15,14 \pm 0,80$ μ U/mL, HOMA IR $3,18 \pm 0,19$), in comparison with the control group (total cholesterol $4,48 \pm 0,06$ mmol/l, HDL cholesterol $1,82 \pm 0,02$ mmol/l, LDL cholesterol $1,75 \pm 0,05$ mmol/l, triglycerides $0,97 \pm 0,04$ mmol/l, serum insulin $10,92 \pm 0,69$ μ U/mL, HOMA IR $1,90 \pm 0,13$). Metabolic syndrome according to the criteria IDF, 2007 was diagnosed at 40 (16,7%) children. Average value of serum insulin at children with metabolic syndrome was $31,84 \pm 2,54$ μ U/mL ($p < 0,001$), HOMA IR $6,99 \pm 0,59$ ($p < 0,001$), leptin - $20,35 \pm 1,08$ ng/ml ($p < 0,001$) and adiponectin - $5,20 \pm 0,16$ ng/ml ($p < 0,001$). **Conclusion:** reduced serum levels of adiponectin and increased ones of leptin are associated both with the metabolic syndrome in general and with each of its components, that do not exclude the role of these adipokines as biomarkers in early diagnosis of metabolic disorders.

Key words: arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome, biomarkers, leptin, adiponectin

Резюме. Ожирение у детей и ее метаболические осложнения: роль адипокинов

Увеличение распространенности ожирения среди детей на глобальном уровне, а также рост числа пациентов с осложненными формами заболевания таких как: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушений углеводного обмена, объясняют повышенный интерес к физиопатологии жировой ткани и, в частности, роли адипокинов в развитии и прогрессировании метаболических нарушений при ожирении. **Целью** исследования было, определение взаимосвязи между уровнем сывороточного лептина и адипонектина с компонентами метаболического синдрома у детей с ожирением, и оценка важности данных гормонов в качестве биомаркеров ранней диагностики метаболического синдрома. **Материалы и методы:** исследование проводилось в период 2010-2014 годов и включило 240 детей в возрасте 10-18 лет, которые были разделены на группы исследования согласно их значения веса и артериального давления. Были определены параметры липидного (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) и углеводного обменов (глюкоза натощак, сывороточный инсулин, НОМА-IR). Лептин и адипонектин были определены методом ELISA с использованием реактивов DRG (США). **Результаты:** Сывороточный уровень адипонектина был снижен ($5,86 \pm 0,13$ нг/мл), а лептина повышен ($15,49 \pm 0,71$ нг/мл), главным образом у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением, за которыми следовала группа детей с нормальным артериальным давлением, избыточной массой тела или ожирением (адипонектин $7,19 \pm 0,19$ нг/мл; лептин $11,16 \pm 0,52$ нг/мл) в сравнении с контрольной группой ($10,60 \pm 0,35$ адипонектин нг/мл; лептина $8,10 \pm 0,25$ нг/мл). Адипонектин был в отрицательной корреляции с лептином ($r = -0,58$, $p < 0,001$), общим холестерином ($r = -0,40$, $p < 0,001$), ЛПНП ($r = -0,53$, $p < 0,001$), триглицеридами ($r = -0,46$, $p < 0,001$), ИМТ ($r = -0,63$, $p < 0,001$, ОТ ($r = -0,62$, $p < 0,001$), САД ($r = -0,48$, $p < 0,001$) и ДАД ($r = -0,36$, $p < 0,001$). Лептин был в отрицательной корреляции с ЛПВП ($r = -0,47$, $p < 0,001$) и положительной с ИМТ ($r = 0,67$, $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,74$, $p < 0,001$), ЛПНП ($r = 0,56$, $p < 0,001$), триглицеридами ($r = 0,47$, $p < 0,001$), САД ($r = 0,48$, $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,37$, $p < 0,001$). У детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением были зарегистрированы наиболее значительные метаболические изменения (общий холестерин $5,04 \pm 0,07$ mmol/l, ЛПВП $1,30 \pm 0,03$ mmol/l, ЛПНП $2,72 \pm 0,07$ mmol/l, триглицериды $1,69 \pm 0,07$ mmol/l, сывороточный инсулин $24,14 \pm 1,42$ мед/мл, НОМА IR $5,06 \pm 0,32$) за которым следовали дети с нормальным артериальным давлением, избыточной массой тела или ожирением (общий холестерин $4,73 \pm 0,07$ mmol/l, ЛПВП $1,46 \pm 0,03$ mmol/l, ЛПНП $2,36 \pm 0,08$ mmol/l, триглицериды $1,44 \pm 0,06$ mmol/l, сывороточный инсулин $15,14 \pm 0,80$ мед/мл, НОМА IR $3,18 \pm 0,19$) в сравнении с контрольной группой (общий холестерин $4,48 \pm 0,06$ mmol/l, ЛПВП $1,82 \pm 0,02$ mmol/l, ЛПНП $1,75 \pm 0,05$ mmol/l, триглицериды $0,97 \pm 0,04$ mmol/l, сывороточный инсулин $10,92 \pm 0,69$ мед/мл, НОМА IR $1,90 \pm 0,13$). Согласно критериям IDF (2007), метаболический синдром был диагностирован у 40 детей что составило 16,7%. Среднее значение концентрации инсулина в сыворотке крови у детей с метаболическим синдромом было $31,84 \pm 16,06$ мед/мл ($p < 0,001$), НОМА IR $-6,99 \pm 0,59$ ($p < 0,001$) лептина - $20,35 \pm 1,08$ ng/ml ($p < 0,001$) и адипонектина - $5,2 \pm 0,16$ ng/ml ($p < 0,001$). **Заключение:** пониженный уровень адипонектина и повышенный уровень лептина были связаны как с метаболическим синдромом в целом, так и с каждым из его компонентов, что не исключает роли этих адипокинов в качестве биомаркеров для ранней диагностики метаболических нарушений.

Ключевые слова: ожирение, лептин, адипонектин, сердечно-сосудистые заболевания

Introducere

Celula adiposă, considerată multă vreme cu rol aproape exclusiv de depozitare a lipidelor, și-a revelat în ultimele decenii capacitatea de a secreta o varietate de substanțe bioactive, numite adipokine (adipocitokine). Descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenetice între componentele sindromului metabolic. Leptina - provine de la grecescul „leptos”- subțire, este un hormon constituit din 167 aminoacizi, secretată aproape exclusiv de către adipocite în sânge în funcție de masa țesutului adipos, controlează aportul alimentar și consumul de energie [1]. În condiții de obezitate abdominală, producția leptinei crește, dar, paradoxal, se asociază cu o creștere a rezistenței țesuturilor periferice la acțiunile acesteia. Acest deficit funcțional de leptină este un determinant major al insulinorezistenței în sindromul metabolic. Leptina inhibă acțiunea insulinei prin fosforilarea serinei din poziția 318 a

substratul receptorului 1 al insulinei, scade reglarea semnalizării insulinice, atenuează efectele antioxidante și lipogenice ale acesteia [2]. Totodată, într-un studiu prospectiv, leptinemia a fost identificată ca factor predictiv pentru evenimente cardiovasculare, independent de alți factori antropometrici și metabolici [3]. Mecanismele prin intermediul cărora leptina crește riscul cardiovascular sunt multiple, printre ele se enumeră: afectarea vasorelaxării NO dependente, creșterea sintezei și secreției endotelinei-1, migrarea și proliferarea celulelor musculare netede vasculare, expresia crescută a metaloproteinelor matricei celulelor musculare netede vasculare, generarea speciilor reactive de oxigen, reducerea activității paraoxonazei 1, expresie crescută a P-selectinei pe trombocitele umane in vitro, promovarea agregării plachetare, creșterea activității reninei și nivelelor serice ale angiotensinogenului. De asemenea, leptina crește activitatea sistemului nervos simpatic atât la

nivel central, mediat prin efecte asupra hipotalamusului, cât şi prin acţiuni periferice locale [2].

Adiponectina este o altă proteină plasmatică derivată din adipocit, compusă din 244 resturi de aminoacizi, cu o structură omoloagă cu cea a collagenului VII şi X (domeniul N-terminal) şi a complementului Cq1 domeniul globular. În circulaţie se găseşte sub formă de oligomer sau multimer, forma majoră se consideră a fi cea de multimer. Diferiţi oligomeri adiponectinici deţin funcţii distincte biologice. Cele mai multe efecte ale adiponectinei insulinsensibilizante au fost atribuite izoenzimei HMW, întrucât la efectele centrale ale adiponectinei contribuie izoformele hexamer şi trimer. Unele studii au demonstrat că oligomerul HMW este invers asociat cu riscul de diabet, independent de adiponectina totală fiind, totodată, responsabil şi de sindromul metabolic [4]. Adiponectina îşi exercită efectele sale prin intermediul receptorilor transmembranari de două tipuri (AdipoR1 şi AdipoR2). AdipoR1 este predominant exprimat în muşchii scheletici, cu o preferinţă pentru legarea de adiponectina globulară, iar AdipoR2 este predominant în ficat [5]. Principalele efecte ale adiponectinei sunt reglarea metabolismului glucozei, îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea transformării în celule spumă a macrofagelor şi scăderea proliferării şi migrării celulelor musculare netede [6].

Adiponectina funcţionează ca un modulator endogen al producţiei de NO endotelial. Ea stimulează fosforilarea eNOS la poziţia Ser-1177 în celulele endoteliale umane, prin capacitatea sa de a activa AMP protein kinaza de semnalizare. Acest efect stimulator al adiponectinei asupra activităţii eNOS şi producţiei de NO este mediat prin receptorii adiponectinici Adipo R1/R2 şi moleculei adaptor intracelulare - APPL1. Astfel, hipoadiponectinemiea poate provoca scăderea producţiei endoteliale a NO şi, ulterior, disfuncţie endotelială, contribuind în cele din urmă la dezvoltarea hipertensiunii arteriale [7]. De asemenea, adiponectina promovează funcţia celulelor endoteliale şi tonusul vascular prin intermediul unui alt mecanism - ciclooxigenazei 2 (COX-2). În celulele endoteliale de cultură, tratamentul cu adiponectină recombinantă creşte semnificativ expresia COX-2 şi promovează funcţia celulelor endoteliale prin activarea căii de semnalizare Akt-dependente a COX-2. Protecţia celulelor endoteliale adiponectin-mediate prin intermediul axei Akt-COX-2 de reglementare depinde în mare măsură de capacitatea adiponectinei să se asocieze cu o proteina de legare a adiponectinei recent recunoscută - calreticulin /CD91 de pe suprafaţa celulelor endoteliale. Astfel, adiponectina protejează

ză împotriva disfuncţiei endoteliului prin AMP-activarea protein kinaze-eNOS de semnalizare şi calea COX-2- I2 prostaglandin dependentă, prin creşterea producţiei de NO şi PGI2 în celulele endoteliale [8]. De asemenea, adiponectina atenuează fenotipul M1 de macrofage, care contribuie la majorarea citokinelor proinflamatorii, inclusiv factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), interleukinei-6 (IL-6) şi proteinei monocit chemotactice -1 (MCP-1). Totodată, adiponectina promovează fenotipul M2 de macrofage, care contribuie la creşterea arginasei-1 (Arg-1), interleukinei-10 (IL-10) şi macrofag galactos N-acetyl-galactosamine specific lectin-1 (Mgl-1) [8]. Adiponectina suprimă, de asemenea, expresia clasei A a receptorilor în macrofagele umane şi previne transformarea macrofagelor în celule spumă. În concordanţă cu aceste constatări in vitro, adiponectina în exces protejează împotriva dezvoltării aterosclerozei, de asemenea, adiponectina promovează îndepărtarea eficientă a resturilor apoptotice din organism prin intermediul sistemului calreticulin/CD91 de pe suprafaţa macrofagelor, prevenind astfel inflamaţia şi dereglarea sistemului imunitar [9,10]. Adiponectina îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină prin creşterea cheltuielilor de energie şi oxidarea acizilor graşi, prin AMP activarea protein kinazei (AMPK), precum şi prin creşterea expresiei genelor ţintă PPAR α , cum ar fi CD36, acil-coenzim oxidaza şi decuplarea proteinei 2 [5]. Nivelele reduse ale adiponectinei au fost asociate, atât în modele animale cât şi umane, cu diferiţi factori de risc aterosclerotici: hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2, rezistenţa crescută la insulină, nivel majorat de trigliceride şi scăzut de HDL, obezitate, dar şi cu inflamaţia. Prin influenţarea metabolismului lipidic, glucidic şi prin efectele sale asupra funcţiei endoteliale vasculare, adiponectina intervine ca o veriga intermediară între obezitate, sindromul metabolic şi afecţiunile cardiovasculare, în stadiile incipiente preclinice şi în progresiunea lor spre stadii manifeste ale aterosclerozei [11].

Deşi, există numeroase cercetări efectuate în ultimii ani atât pe culturi de celule, cât şi pe modele animale şi umane, rolul leptinei şi adiponectinei ca factor predictiv în tulburările cardiovasculare rămâne controversat, fiind necesare studii ulterioare pentru a demonstra legătura de cauzalitate dintre aceşti factori şi dezvoltarea bolilor cardiovasculare.

Scopul studiului: determinarea relaţiei între nivelurile leptinei şi adiponectinei plasmatice cu componentele sindromului metabolic la copiii obezi şi evaluarea importanţei acestor hormoni ca biomarkeri de diagnostic precoce.

Material şi metode

Studiul a inclus 240 de copii cu vârsta 10-18 ani

(vârsta medie $14,2 \pm 2,47$ ani), 124 băieți și 116 fete, repartizați în loturi de cercetare în funcție de indicele masei corporale (IMC) și valorile tensionale: lotul I - 97 copii hipertensivi supraponderali sau obezi; lotul II - 103 copii normotensivi, supraponderali sau obezi, lotul III (de control) - 40 de copii normotensivi, normoponderali.

Tensiunea arterială (TA) s-a determinat prin metoda percentilică (HTA \geq percentila 95) în dependență de vârstă, sex și talie. Obezitatea - prin calcularea IMC, datele obținute fiind comparate cu harta percentilelor. Sindromul metabolic (SM) s-a diagnosticat conform recomandărilor IDF (Federației Internaționale de Diabet), adaptate vârstei pediatrice, anul 2007.

Glicemia bazală, parametrii profilului lipidic (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride) au fost determinate prin metoda colorimetrie optică. Adiponectina serică și leptina s-au testat prin metoda ELISA. Insulina serică - metoda hemiluminiscență. HOMA IR calculat prin formula = $\text{insulina a jeun } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemia a jeun } (\text{mmol/l}) / 22,5$.

Rezultate

Analizând parametrii metabolismului lipidic am constatat următoarele: în lotul I, care a inclus copii hipertensivi supraponderali / obezi media valorilor colesterolului total a fost de $5,04 \pm 0,07$ mmol/l, față de $4,48 \pm 0,06$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$); media valorilor LDL colesterol - $2,72 \pm 0,07$ mmol/l, comparativ cu $1,75 \pm 0,05$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$); media valorilor pentru HDL colesterol a fost de $1,30 \pm 0,03$ mmol/l, vizavi de $1,82 \pm 0,02$ mmol/l raportată la lotul martor ($p < 0,001$), iar media pentru

trigliceridele serice a fost $1,69 \pm 0,07$ mmol/l față de $0,97 \pm 0,04$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$).

La copiii lotului II de cercetare, care a cuprins copii normotensivi supraponderali sau obezi, media valorilor colesterolului total a fost $4,73 \pm 0,07$ mmol/l față de $4,48 \pm 0,06$ mmol/l - lotul martor ($p < 0,001$); valoarea LDL colesterol a fost $2,36 \pm 0,08$ mmol/l versus $1,75 \pm 0,05$ lotul martor ($p < 0,001$), HDL colesterol $1,46 \pm 0,03$ mmol/l (lotul martor - $1,82 \pm 0,02$ mmol/l) ($p < 0,001$), iar pentru trigliceride $1,44 \pm 0,06$ versus $0,97 \pm 0,04$ mmol/l - lotul martor ($p < 0,001$).

De asemenea, s-au deosebit semnificativ statistic între ele ($p < 0,001$) lotul I și II după parametrii metabolismului lipidic, având valori ale colesterolului total, LDL colesterol și trigliceride mai mari și HDL colesterol mai mici în lotul I de cercetare, care a inclus copii hipertensivi supraponderali / obezi (tabelul 1).

În ceea ce privește evaluarea metabolismului glucidic (tabelul 1) valoarea glucozei serice a jeun a fost identică în ambele loturi de cercetare ($4,6$ mmol/l), fiind cuprinsă în limitele normativelor de vârstă, însă fiind mai înaltă vizavi de lotul martor $3,90 \pm 0,05$ mmol/l. Un alt indicator al dereglărilor metabolice - insulina serică s-a constatat elevată semnificativ în ambele loturi de cercetare vizavi de lotul martor ($10,92 \pm 0,69$ $\mu\text{U/mL}$), dar preponderent majorată în lotul I, care a inclus copii hipertensivi supraponderali / obezi ($24,14 \pm 1,42$ $\mu\text{U/mL}$) ($p < 0,001$) (tabelul 1). Indicele HOMA-IR, de asemenea, s-a constatat semnificativ majorat în ambele loturi de cercetare comparativ cu lotul martor ($1,90 \pm 0,13$) ($p < 0,001$), însă preponderent majorat în lotul I ($5,06 \pm 0,32$), față de lotul II ($3,18 \pm 0,19$) ($p < 0,001$) (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristicile metabolismului lipidic și glucidic la loturile studiate

	Lotul I hipertensivi supraponderali sau obezi			Lotul II normotensivi supraponderali sau obezi			Lotul III normotensivi, normoponderali			$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Colesterolul total (mmol/L)	97	5,04	0,07	103	4,73	0,07	40	4,48	0,06	<0,01	<0,001	<0,01
HDL colesterol (mmol/L)	97	1,30	0,03	103	1,46	0,03	40	1,82	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
LDL colesterol (mmol/l)	97	2,72	0,07	103	2,36	0,08	40	1,75	0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Trigliceride (mmol/l)	97	1,69	0,07	103	1,44	0,06	40	0,97	0,04	<0,01	<0,001	<0,001
Glucoza a jeun (mmol/l)	97	4,67	0,07	103	4,68	0,07	40	3,90	0,05	>0,05	<0,001	<0,001
Insulina serică $\mu\text{U/ml}$	97	24,14	1,42	103	15,14	0,80	40	10,92	0,69	<0,001	<0,001	<0,001
HOMA-IR	97	5,06	0,32	103	3,18	0,19	40	1,90	0,13	<0,001	<0,001	<0,001

arteriale sistolice ($r=-0,48$, $p<0,001$) și diastolice ($r=-0,36$, $p<0,001$).

Tabelul 3

Corelația leptinei și adiponectinei cu valorile tensionale sistolice și diastolice

		TAS	TAD
Leptina (ng/ml)	coeficient de corelare	0,48	0,37
	p	<0,001	<0,001
Adiponectina (ng/ml)	coeficient de corelare	-0,48	-0,36
	p	<0,001	<0,05

În funcție de sex valoarea leptinei s-a determinat mai mare la băieți 10,93 ng/ml vizavi de fete 13,96 ng/ml ($p<0,001$), iar adiponectina a fost identică la ambele sexe (băieți 7,23 ng/ml, fete 7,21 ng/ml) ($p>0,05$).

Discuții

Obezitatea prezintă o prevalență în continuă creștere la copil cu risc pentru complicații ulterioare, în cadrul cărora un loc important îi revine dislipidemiei. Dislipidemia copilului are numeroase efecte în principal prin favorizarea aterogenezei și implicit prin creșterea riscului de apariție a unei suferințe cardiovasculare, fiind considerată drept unul dintre factorii majori de definire a sindromului metabolic alături de obezitate, hipertensiune arterială și disglucemie. În cercetarea efectuată am obținut diferențe statistice semnificative între valorile colesterolului total, LDL și HDL colesterol, trigliceride atât la copiii care asociază mai mulți factori de risc (hipertensivi supraponderali / obezi) – lotul I, cât și la copiii normotensivi supraponderali sau obezi (lotul II) versus copiii normoponderali și normotensivi (tabelul 3), ceea ce indică prezența unui profil aterosogen asociat obezității deja la această vârstă.

Descoperirile recente în biologia țesutului adipos indică faptul că pe lângă rolul său de stocare a energiei, adipocitul exercită funcție endocrină, producând o varietate de substanțe bioactive, numite adipokine. Producția și eliberarea aberantă a acestor factori din adipocite poate contribui la prevalența înaltă a comorbidităților asociate obezității [7]. În studiul efectuat, am investigat adiponectina și leptina ca biomarkeri pentru diagnostic la 240 de copii. Leptina s-a constatat crescută iar adiponectina scăzută preponderent la copiii care au asociat mai mulți factori de risc (lotul I- hipertensivi supraponderali/ obezi) și la copiii care au prezentat sindrom metabolic. Rezultate similare au obținut Paolo și colegii săi, care au înregistrat în cercetarea efectuată o concentrație a adiponectinei serice mai mică în grupul copiilor obezi hipertensivi ($7,11\pm4,16$ ng/ml) vizavi de copiii normoponderali

normotensivi ($12,62\pm6,28$ ng / ml) ($p<0,0001$), valori intermediare s-au constatat la copii obezi normotensivi ($9,09\pm3,99$ ng / ml) precum și la copiii normoponderali hipertensivi ($9,81\pm4,21$ ng / ml). Totodată, o reducere de 10 ori (o unitate pe scala log 10) a nivelurilor serice de adiponectină s-a asociat cu o probabilitate de 50% de a avea hipertensiune arterială [12]. O altă cercetare, care a inclus copii mexicani, având același scop a constatat o concentrație a adiponectinei de $15,5\pm6,1$ ng/ml la copiii normoponderali, o valoare de $12,0\pm4,8$ ng / ml la cei obezi (dar fără sindrom metabolic) și $9,4\pm2,8$ ng/ml la copiii obezi cu sindrom metabolic ($p<0,001$) (11). Utilitatea adiponectinei ca marker pentru sindromul metabolic a fost demonstrată și într - un studiu prospectiv cu durata de 3 ani în care nivelele de adiponectină la copiii coreeni au prezis dezvoltarea sindromului metabolic [13].

Concentrația plasmatică a adipokinelor variază cu vârsta, precum și în funcție de gen, greutatea corporală. Aceste diferențe de sex, în opinia unor autori sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenelor, progesteronului și efectului supresiv al androgenilor. În cercetarea efectuată diferențele de sex s-au observat numai pentru leptină, fiind mai mari la băieți (10,93 ng/ml) vizavi de fete 13,96 ng/ml ($p<0,001$). Rezultate similare au obținut în cercetările efectuate Arahita Hamidi et al (2006) și Henedina Antunes et al (2009) [14,15].

De asemenea, în studiul efectuat am urmărit corelația dintre nivelul seric al leptinei și adiponectinei cu componentele sindromului metabolic, obținându-se o relație consistentă cu fiecare componentă, sugerând, astfel, că aceste adipokine ar putea fi utile ca biomarkeri predictivi ai sindromului metabolic la copii. Jie și colegii săi în cercetarea efectuată, care a inclus 3505, cu vârsta între 6-18 ani a constatat o corelație negativă semnificativ statistic între concentrația serică a leptinei și adiponectinei [16]. Totodată, într-o altă cercetare efectuată în China, care a inclus 1245 copii nu s-a constatat nici o corelație între nivelurile serice ale leptinei și adiponectinei. Leptina a fost asociată în mod pozitiv cu tensiunea arterială sistolică la ambele sexe, dar a fost dependentă de adipozitate și insulinorezistență, adiponectina a fost negativ asociată cu tensiunea arterială sistolică ($p<0,001$) numai la băieți, independent de adipozitate și insulinorezistență [17]. Totodată, în *Quebec Child and Adolescent Health and Social Survey* nu s-a obținut nici o asociere între adiponectină și tensiunea arterială sistolică sau diastolică la copii [18]. Adiponectina în cercetarea noastră s-a corelat negativ, semnificativ statistic cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=-0,48$, $p<0,001$) și diastolice ($r=-0,36$, $p<0,001$), iar leptina s-a

corelat pozitiv, de asemenea, semnificativ statistic, atât cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=0,48$, $p<0,001$), cât şi cu cele diastolice ($r=0,37$, $p<0,001$). De asemenea, am obţinut o corelaţie pozitivă a leptinei şi negativă a adiponectinei cu parametrii metabolismului lipidic şi glucidic, sugerând că aceste adipokine reprezintă biomarkeri utili pentru diagnosticul sindromului metabolic, contribuind la detecţia acestuia în stadii incipiente.

Concluzie

1. Leptina s-a constatat crescută, iar adiponectina scăzută preponderant la copiii care au asociat mai mulţi factori de risc: lotul copiilor hipertensivi supraponderali/obezi şi grupul copiilor care au prezentat sindrom metabolic

2. Leptina s-a corelat pozitiv iar adiponectina negativ cu componentele sindromului metabolic sugerând că adipozitatea copilului poate avea un rol important în patogenizarea complicaţiilor cardiovasculare şi metabolice

3. Determinarea adipokinelor (leptinei şi adiponectinei) la copiii obezi ar putea oferi informaţii utile pentru predicţia complicaţiilor cardiometabolice şi identificarea copiilor cu risc crescut.

Bibliografie

1. Ebtesam A., AL-Suhaimi, Adeeb Shehzad, *Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity*. European Journal of Medical Research, 2013; 18:12.
2. Schutte A.E., Schutte R., *Leptin: a cardiovascular perspective*. JEMDSA, 2012;17(2):72-76.
3. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., Gaw A., Sattar N., *Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS)*. Circulation, 2001; 104: 3052-3056.
4. Heidemann C., Sun Q., van Dam R.M et al., *Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women*. Ann Intern Med, 2008; 149:307-316.
5. Neda Rasouli, Philip A. Kern., *Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity*. J Clin Endocrinol Metab., 2008; 93(11 Suppl 1): 64-S73.
6. Yiannikouris F., Gupte M., Putnam K et al., *Adipokines and blood pressure control*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010; 19:195-200.
7. Frederique Yiannikouris, Manisha Gupte, Kelly Putnam et al., *Adipokines and Blood Pressure Control*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010; 19(2): 195-200.
8. Koji Ohashi, Noriyuki Ouchi, Yuji Matsuzawa., *Adiponectin and Hypertension*. American Journal of Hypertension, 2011; 24 (3): 263-269.
9. Okamoto Y., Folco E.J., Minami M et al., *Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis*. Circ Res., 2008; 102:218-225.
10. Takemura Y., Ouchi N., Shibata R et al., *Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies*. J Clin Invest., 2007; 117:375-386.
11. Miguel Klünder-Klünder, Samuel Flores-Huerta, Rebeca García-Macedo et al., *Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components*. BMC Public Health, 2013;13:88.
12. Paolo Brambilla, Laura Antolini, Maria E. Street et al., *Adiponectin and Hypertension in Normal-Weight and Obese Children*. Am J Hypertens, 2013;26(2):257-264.
13. Choi K.M., Yannakoulia M., Park MS et al., *Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study*. Am J Clin Nutr., 2011, 93(1):19-26.
14. Jie Mi, Mercedes Nancy Munkonda, Ming Li et al., *Adiponectin and Leptin Metabolic Biomarkers in Chinese Children and Adolescents*. Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity, 2010; Article ID 892081, 10 pages.
15. Wang H., Necheles J., Birne J.S et al., *Association of adipokines with blood pressure in rural Chinese adolescents*. J Hum Hypertens., 2012; 26 (8):493-501.
16. Anahita Hamidi, Hossein Fakhrzadeh, Alireza Moayyeri, Ramin Heshmat, Pantea Ebrahimpour, Bagher Larijani. *Metabolic Syndrome and Leptin Concentrations in Obese Children*. Indian J Pediatr., 2006; 73 (7): 593-596.
17. Henedina Antunes, Cristina Santos, Susana Carvalho., *Serum leptin levels in overweight children and adolescents*. British Journal of Nutrition. 2009; 101: 1262-1266.
18. Lambert M., O'Loughlin J., Delvin E.E., et al., *Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth*. J Hypertens., 2009; 27:1025-1032.